Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

Orale und intravenöse Clearance von Lidokain bei Ratten mit leichter Galaktosaminhepatitis

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Berthold Lutz

aus Aschaffenburg

Würzburg, den 20. Februar 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

Orale und intravenöse Clearance von Lidokain bei Ratten mit leichter Galaktosaminhepatitis

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Berthold Lutz

aus Aschaffenburg

Würzburg, den 20. Februar 1981

Referent:	Professor Dr.med. E. Richter
Korreferent:	Professor Dr.med. H.A. Kühn
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 27.5.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0060

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. Abkürzungen 8

III. Material 10

IV. Methoden 13

1. Tierhaltung und Tierernährung 13

2. Auslösung der experimentellen Erkrankung ... 13

3. Operationstechnik und Versuchsdurchführung . 13

4. Bestimmung der Serumwerte 17

5. Bestimmung des Lidokaingehaltes im arteriovenösen Mischblut 18

6. Bestimmung des H^3-markierten Lidokains 19

7. Berechnung der pharmakokinetischen Kenngrößen 21

8. Statistische Berechnungen 23

V. Ergebnisse 24

1. Ergebnisse der pharmakokinetischen Versuche 24

2. Versuchsergebnisse mit der Rattenleber als input-output-Modell in situ 49

Seite

VI. Diskussion 54

VII. Zusammenfassung 62

VIII. Literaturverzeichnis 64

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Der Fähigkeit der Leber, ausscheidungspflichtige Metaboliten zu bilden, kommt für die Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit von Arzneimitteln und deren Wirkungen eine wesentliche Bedeutung zu. Auch das in der Medizin als Antiarrhythmikum und in der Zahnmedizin als Lokalanästhetikum häufig angewendete Lidokain unterliegt zum größten Teil dem Abbau in der Leber.

Der ausgeprägte hepatische first-pass-Effekt ist zusammen mit der high-clearance-Eigenschaft von Lidokain (14,50) zudem seit längerer Zeit nachgewiesen und Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten (13,22,41,61,66). Wie die Differenz der Plasmaspiegel nach oraler und intravenöser Applikation verdeutlicht, werden nämlich bei der ersten Passage durch die gesunde menschliche Leber 85-95 % einer oralen Dosis abgefangen und metabolisiert (1).

Durch Deäthylierung entsteht dabei als Hauptabbauprodukt Monoethylglycinxylidid (MEGX), das in sehr geringem Maße durch nochmalige Deäthylierung in Glycinxylidid (GX) umgewandelt werden kann (22) (s.Abb.1). Diese Metabolite verfügen aber immer noch über eine nicht zu vernachlässigende kreislaufaktive Eigenwirkung (4,5,45,48,64,65). Die endgültige Ausscheidung geschieht in Form von 4-Hydroxy-2,6-dimethylanilin, sowie in kleinsten Mengen als 3-Hydroxylidokain (26).

Bei Patienten mit portal dekompensierter Lebercirrhose ist, wie in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte, der first-pass-Effekt von Lidokain aufgehoben (12). Auch die orale Bioverfügbarkeit anderer klinisch wichtiger

Pharmaka, wie z.B. Pentazozin, Propoxyphen, Salizylamid, Propanolol, Labetalol und Clomethiazol ist bei Patienten mit Lebercirrhose und portaler Hypertension deutlich gegenüber lebergesunden Patienten erhöht (23,34,47,51).

Für diesen Befund kann eine gestörte hepatische Extraktion verantwortlich gemacht werden. Die Plasmaverschwinderate eines Stoffes wird dabei durch seinen Transport durch die Hepatozyten-Membran, seinen intrazellulären Transport, seine enzymatische Umwandlung, seine Sekretion in die Galle und/oder durch eine verminderte portal-venöse Durchblutung der Leber mit portosystemischen Shunts begrenzt (27).

Da bei oraler Anwendung von Pharmaka, die einer first-pass-Extraktion unterliegen, bei Lebergesunden im Vergleich zur intravenösen Applikation sehr hohe Dosierungen verwendet werden, sind Patienten mit Lebererkrankungen und verminderter hepatischer Extraktionsrate gefährdet, wenn nicht eine Dosisanpassung erfolgt.

Solche Lebererkrankungen können im Tierversuch experimentell erzeugt und in verschiedenen Schweregraden modellhaft durchgespielt werden. Für die Versuche der vorliegenden Arbeit wurde vom Verfasser wegen der einfachen Reproduzierbarkeit das durch Galaktosamingabe erzeugte Krankheitsbild der Hepatitis gewählt.

Diese sogenannte Galaktosaminhepatitis, die von REUTTER und KEPPLER (56) erstmals experimentell erzeugt und beschrieben wurde, wird seitdem von mehreren Autoren als Modell einer Hepatitis für biochemische, pathologisch-anatomische und pharmakokinetische Fragestellungen diskutiert und für geeignet befunden (8,52,56,60).

Letzteres geht vor allem auch auf die Tatsache zurück, daß sich durch die Anwendung von Galaktosamin im Tierversuch weitgehend die pathologischen Veränderungen nachahmen lassen, die mit einer akuten Hepatitis an der menschlichen Leber einhergehen (60). Trotzdem muß immer wieder darauf hingewiesen werden, daß neben der unterschiedlichen Ätiologie zwischen diesen beiden Krankheitsbildern hinsichtlich morphologischer, histologischer und klinisch-chemischer Befunde deutliche Unterschiede bestehen (42,44, 52,60).

An der Rattenleber verursacht eine einmalige i.p.-Injektion von 350 mg/kg KG des Aminozuckers Galaktosamin schon nach relativ kurzer Zeit (18-24 Std.) Veränderungen, die makroskopisch als Graugelbverfärbung und Konsistenzverminderung des Organs imponieren. Außerdem nimmt das relative Lebergewicht (g Frischgewicht/100 g Körpergewicht) eines Galaktosamintieres im Vergleich zu dem eines Kontrolltieres innerhalb 24 Std. nach der Injektion signifikant ab (30,37,60).

Im Lichtmikroskop zeigen sich zu diesem Zeitpunkt schon alle histologischen Zeichen einer akuten Hepatitis (9, 30,42). So finden sich massive entzündliche Infiltrationen der Periportalfelder und des angrenzenden Leberparenchyms (9,37,54,56). Hepatozytäre Einzelzell- und Herdnekrosen sowie zahlreiche Councilman-Körperchen sind über die ganzen Leberläppchen verstreut, wobei sich noch eine Häufung zu den zentrallobulären Arealen hin feststellen läßt. An die Stelle der Leberzellen treten größtenteils segmentkernige Leukozyten, Plasmazellen, Lymphozyten und Histiozyten. Ebenfalls erscheinen die Kupfferschen Sternzellen vergrößert und zahlenmäßig vermehrt. Die Zahl der feinen Gallengänge in und um die portalen Felder herum, die wie

die portalen Gefäße selbst dilatiert sind, ist deutlich angewachsen (9,30,37).

Das elektronenmikroskopische Bild läßt 24 Stunden nach der Galaktosamininjektion so gut wie keine unveränderten Hepatozyten mehr erkennen (9). Glykogenrosetten fehlen völlig. Das rauhe endoplasmatische Retikulum zeigt sich zwar erweitert, aber zahlenmäßig vermindert. Im Gegensatz dazu steht in fast jeder Zelle die Hypertrophie des glatten endoplasmatischen Retikulums. Hinsichtlich der Mitochondrien können häufig Veränderungen in Größe und Gestalt beobachtet werden. Zahlreiche Vakuolen im Cytoplasma mit beträchtlicher Größe, umgeben von einer einzigen Membran, enthalten dicht gepackt autolytisches Material von verschiedener elektronenoptischer Dichte. Die Kupfferschen Sternzellen enthalten oft große Fragmente von hepatozellulärem Cytoplasma. Zahlreiche Fetttröpfchen sind durch die Hepatozyten verstreut (9,32,42). Diese gesamten beschriebenen Veränderungen sind bei entsprechender Dosierung von Galaktosamin jederzeit variierbar sowohl in der Dauer als auch in der Ausgeprägtheit ihres Auftretens (33,56).

Ihr klinisch-chemisches Korrelat finden die histologischen und morphologischen Befunde zunächst in einem Aktivitätsanstieg der leberspezifischen Enzyme im Serum, der schon 3 - 4 Stunden nach der Galaktosamininjektion einsetzt (37,55). Da zu diesem Zeitpunkt noch keine lichtmikroskopischen Zeichen einer Hepatitis erfaßt werden können (37,55), versuchten REUTTER und BACHMANN diese Beobachtung durch das Vorliegen einer gezielten Plasmamembranschädigung der Leberzelle zu erklären (55). Als weitere klinische Symptome der Galaktosaminhepatitis müssen eine Verminderung des Gesamt-Proteins und ein

Abfall der Gerinnungsfaktoren angesehen werden, der vor allem den Prothrombinkomplex, die Faktoren V und VIII betrifft (16,35,60).

Zur Pathogenese der Galaktosaminhepatitis wurden bisher zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt. Als Hauptursache für die Hepatitis werden in diesen Arbeiten zwei Phasen der Leberschädigung diskutiert (9). Die erste Phase beginnt damit, daß GalN in der Leber durch Koppelung an Uridylphosphat zu GalN-1-Phosphat umgewandelt wird, von dem für Ratte und Rind nachgewiesen ist, daß es die UDP-Glucose-Pyrophosphorylase, das UDP-Glucose synthetisierende Enzym, hemmt (28). Dadurch sinkt die UDP-Glucose-Menge auf 16 % des Kontrollwertes, die für die Bildung weiterer UDP-Derivate im GalN-Metabolismus verbraucht werden (31). Es resultiert in der Leberzelle eine starke Konzentrationsabnahme von UDP-Glucose, UDP-Galaktose und UTP, die trotz kompensatorisch gesteigerter Nachsynthese von Uracilnucleotiden nicht aufzuhalten ist (19,29).

In der zweiten Phase wirkt sich dieser Umstand anschließend auf die Produktion aller der Makromoleküle im Sinne einer Verminderung aus, deren Biosynthese von Uracil-Nucleotiden abhängig ist. Am schwersten wiegt dabei die Behinderung der RNA-Synthese in den Kernen der Leberzellen (33,43), aber auch Auswirkungen auf die Synthese von Glykoproteinen und Glykolipiden in den Membranen und auf den Glykogenstoffwechsel sind im gleichen Zusammenhang beschrieben (31,43,55). Auf der Basis dieser Schädigung kommt es zunächst zu Zerstörungen von Zellorganellen noch lebender Zellen und bei genügend langer und starker Einwirkung des Galaktosamins zur Nekrose der betreffenden Leberzellen (9).

Weitere Untersuchungen besagen außerdem, daß durch Galaktosamin freigesetzte intestinale Endotoxine und Anaphylaxine in der Pathogenese der Galaktosaminhepatitis eine bedeutende Rolle spielen (17,39).

Die vorliegende Arbeit versucht nun folgende Problemstellungen zu klären:

1. Die orale und intravenöse Pharmakokinetik von Lidokain im Tierversuch an der Ratte soll sowohl an gesunden Kontrolltieren als auch an Tieren mit experimentell induzierter leichter GalN-Hepatitis dargestellt werden.
2. Die Bioverfügbarkeit von Lidokain bei lebergesunden und -kranken Tieren soll verglichen werden.
3. Zusätzlich soll die hepatische Extraktionsrate direkt in einer Versuchsanordnung mit der Rattenleber als input-output-Modell in situ mittels H^3-markiertem Lidokain überprüft werden.

Anhand der erhobenen Befunde soll insbesondere noch geklärt werden, ob die relativ hohe Dosierung von high-clearance-Pharmaka eine Gefährdung bei leichten Lebererkrankungen darstellt.

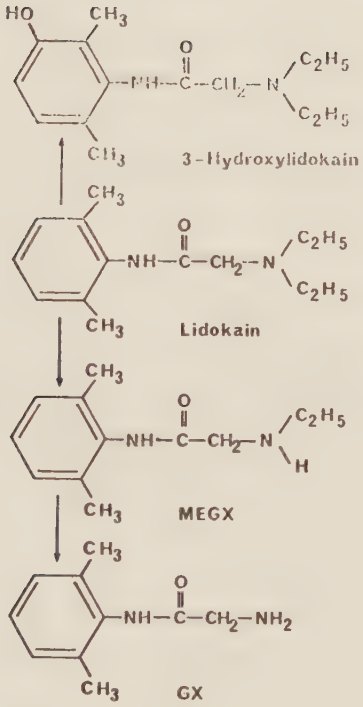

Abb. 1 Mögliche Abbauwege von Lidokain bei Ratten, Hunden, Meerschweinchen und beim Menschen.

II. ABKÜRZUNGEN

A	Ausgangskonzentration
a_1	Eliminationskonstante
Abb.	Abbildung
AP	alkalische Phosphatase
AUC	area under curve
C_{max}	maximal erreichte Plasmakonzentration
Ci	Curie
$Cl_{i.v.}$	Clearance nach intravenöser Infusion
Cl_{oral}	Clearance nach oraler Applikation
cpm	counts per minute
$D_{i.v.}$	Dosis bei intravenöser Infusion
D_{oral}	Dosis bei oraler Applikation
%/D	% der applizierten Dosis
E	Extraktionsrate
E_x	Extinktion
F	Bioverfügbarkeit
GalN	D-Galaktosamin
Ges.E.	Gesamt-Eiweiß
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GX	Glycinxylidid
HP	Rechner Hewlett Packard 9815 A
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KO	Kontrollgruppe

$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	Mittelwert und Standarderror
MEGX	Monoethylglycinxylidid
n	Anzahl der Tiere pro Kollektiv
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanzschranken
Q	Leberdurchblutung
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standard Deviation
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
t_{max}	Zeitpunkt für die maximale Plasmakonzentration
Tab.	Tabelle
Upm	Umdrehungen pro Minute
$V_{d\ area}$	Verteilungsvolumen
VT	Versuchstiere

III. MATERIAL

Versuchstiere

Männliche Ratten vom Stamm FW 49	Fa.Thomae, Biberach/Riss

Substanzen

Äthanol	Carl Roth KG, Karlsruhe
Äther p.a.	Fa.E.Merck, AG, Darmstadt
Ammoniaklösung p.a. min. 25% zur Analyse NH_3	Fa.E.Merck, AG, Darmstadt
Ampuwa	Fresenius, Bad Homburg
Chloroform zur Analyse (stabilisiert mit Äthanol)	Fa.E.Merck, AG, Darmstadt
Dolantin^R	
Flüssiger Stickstoff	Tyzka, Würzburg
Flüssiges Helium	Tyzka, Würzburg
Heposamin^R	Carl Roth KG, Karlsruhe
G - ^3H -Lidocaine hydrochloride aqueous solution TRQ. 1397 5 mCi/mmol	Radiochemikal Centre Amersham England
Monitrol	DADE Division, American Hospital Supply Corporation
Olivenöl	Siegfried, Zofingen
physiolog. NaCl-Lösung	Fresenius, Bad Homburg
Ringerlösung	nach DAB 7
Synthetische Luft	Tyzka, Würzburg
Szinti-Gel Rotiszint 33	Carl Roth KG, Karlsruhe
Trockenfutter	Altromin GmbH, Lage/Lippe
Thrombophob ad inj.	Nordmark-Werke GmbH
Xylocain^R 20% Lidocain-hydrochlorid	ASTRA Chemicals GmbH Wedel/Holstein

Testansätze

Testansätze der Fa. C.F.Boehringer & Söhne, Mannheim	
Bilirubin	Nr. 15 944
GPT	Nr. 15 956
AP	Nr. 15 987
Biuretreagenz	Kalium-Natrium-Tartrat 0,2 n NaOH $CuSO_4 \times 5\ H_2O$ Kaliumjodid

Gallensäurebestimmung

Solid Phase Radio Immunoassay Kit (^{125}J)	Fa.Becton, Dickinson, Heidelberg, W.Germany

Geräte

Einmal-Mikropipetten	Blaubrand intra Mark^R Cat.No. 708733
Infusionspumpe	Unita I, B.Braun, Melsungen
Katheter aus Teflon (0,5 x 1)	Deutsch & Neumann - GmbH & Co.KG, Berlin
Labor-Stoppuhren	Junghans
Mixer	Hartenstein, Würzburg
Photometer	Eppendorf Photometer 1101 M Eppendorf Gerätebau, Hamburg
Präzisionswaagen	A.Sauter KG, Ebingen
Radioaktivitätsmessungen	Tri-Carb Scintillations-Spectrometer Modell 3380, Fa.Hewlett Packard, Frankfurt/Main
Spektralphotometer	Ernst Leitz GmbH, Wetzlar DP-Digital-Spektralphotometer
Statistische Berechnungen	Wang-Kleincomputer, Modell 462-1 Wang Laboratories GmbH Frankfurt/Main

	Programmierbarer Rechner Hewlett Packard Modell 9815 A Fa.Packard, Frankfurt/Main
Verdampfungsgerät	Daglef Patz KG Chemische und technische Spezialgeräte, Wankendorf
Zentrifugen	Tischzentrifuge Typ UI 2 und MINIFUGE, temperaturstabili- sierte Zentrifuge, beide von Heraeus Christ GmbH, Osterode
	Hettich Rotanta S Andreas Hettich, Tuttlingen

IV. METHODEN

1. Tierhaltung und Tierernährung

Die im Mittel 234 ± 10 g schweren männlichen Ratten des FW 49-Stammes wurden zu je fünf Tieren in Käfigen gehalten. Sie erhielten Altromin-Standard-Diät und Leitungswasser ad libitum. Konstante Luftfeuchtigkeit, eine Raumtemperatur von 25° C und ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus waren gewährleistet.
Als Kontrollkollektiv dienten je 6 unbehandelte lebergesunde Tiere.

2. Auslösung der experimentellen Erkrankung

Die Versuchstiere der Hepatitis-Gruppe erhielten 24 Std. vor dem Versuch eine intraperitoneale Injektion von 350 mg Galaktosamin/kg KG gelöst in 0,9 % NaCl (Lösungsansatz: 70 mg GalN/1 ml NaCl). Vor der Applikation von Galaktosamin wurden die Tiere 12 Std. nüchtern gesetzt. Danach bekamen sie wieder Futter und Wasser ad libitum. Wie für Ratte und Hamster nachgewiesen ist, bewirkt noch längeres Fasten vor der GalN-Gabe einen weniger ausgeprägten Leberschaden (53).

3. Operationstechnik und Versuchsdurchführung

3.1 Durchführung der Operation zum Kinetik-Modell

In der linken Leistenbeuge der Ratten wurde unter leichter Äthernarkose das Femoralgefäßbündel freigelegt. Der Nervenstrang und die beiden Gefäße wurden einzeln dargestellt. Danach wurde die Arterie einfach, die Vene aber zweifach

angeschlungen, bevor sie von medial zwischen den beiden Schlingen eröffnet wurde. Ein Teflonkatheter (0,5 x 1) ließ sich jetzt ca. 3 cm tief einführen. Nach Fixieren des Katheterschlauches durch die beiden Venenligaturen konnte die Infusion angeschlossen werden.
Um während des Versuches eine ungehinderte Blutabnahme zu gewährleisten, wurde anschließend den Tieren die Schwanzspitze ca. 2 cm weit abgeschnitten und mit einer Gefäßklemme versehen.
Die Operationsdauer schwankte in der Regel zwischen 15 und 20 Minuten.

3.2 Anordnung und Durchführung des Versuches

Während des Versuches wurden die Tiere zum Ausgleich von Wärmeverlusten aus ca. 70 cm Entfernung mit Rotlicht bestrahlt. Mit der Beendigung der Operation wurde die Äthernarkose abgesetzt, um eine Überlagerung mit der narkotisierenden Wirkung des Lidokains zu vermeiden. Nach Entnahme eines Blutleerwertes aus den Schwanzgefäßen erfolgte die Infusion mittels einer Pumpe bei einer Geschwindigkeit von 0,1 ml/min über eine Zeit von 10 min, entsprechend einer Lidokainmenge von 3 mg/ml Lösung.

Zusammensetzung der Infusionslösung:

Lidokain	2,0%	0,15 ml
NaCl-Lösung	0,9%	add. 1,00 ml Gesamtlösung

Zur Hälfte und am Ende der Infusionszeit erfolgte je eine Blutentnahme von 0,1 ml mit einer Einmal-Mikropipette. Nach 10 min wurde die Infusion durch Abschalten der Pumpe beendet. Außerdem wurde die Stoppuhr wieder von 0 min aus erneut in Gang gesetzt. Bis die Tiere wieder das Bewußtsein erlangten, wurden der Katheter gezogen, die Vene und die Arterie ligiert und der Hautschnitt genäht und zugepflastert. Anschließend wurden die Ratten in einen Leer-

käfig gesetzt, dem sie nur zu den jeweiligen Blutentnahmen aus der Schwanzspitze - die Gefäßklemme war inzwischen durch Pflaster ersetzt worden - entnommen wurden. In wachem Zustand sammelte man von den Tieren dann 15', 30', 45', 60', 90', 120', 150', 180', 210', 240' post infusionem jeweils eine Blutprobe von 0,1 ml und brachte sie mittels 0,4 ml in einem Reagenzglas vorgegebenen H_2O zur Hämolyse.
Am Ende des Versuches lieferte eine Punktion der Bauchaorta nach Eröffnen der Bauchhöhle unter erneuter Äthernarkose genügend Blut zur Bestimmung der Laborwerte.

3.3 Durchführung der Operation zum Extraktionsmodell

Bei den im Vergleich zu den Kinetik-Versuchen gleichermaßen vorbehandelten Ratten wurden in derselben Weise wie unter 3.1 beschrieben die Femoralgefäße einzeln dargestellt. Lediglich statt der Vene erhielt jetzt die Arterie zwei Anschlingungen, zwischen denen sie von medial eröffnet und mittels eines Teflonkatheters (0,5 x 1) ca. 2 cm weit kanüliert wurde. Der Katheter wurde sofort und unmittelbar vor Beginn des Versuches gründlich mit 0,9%-NaCl-Lösung durchgespült und sein freier Flansch mit einem Stöpsel verschlossen.
Daraufhin wurde die Bauchhöhle in der Mittellinie vom Processus xiphoideus bis ca. 1 cm vor der Symphyse eröffnet. Die Punktion des Gallenganges geschah ca. 1 cm proximal der Mündung der Pankreasausführungsgänge, wodurch sich ein weicher Teflonkatheter gut sichtbar bis zur Leberpforte einführen ließ.
Die Dauer der Operation betrug zwischen 20 und 25 Minuten. Nach Eröffnung der Bauchhöhle mußte darauf geachtet werden, daß kein Flüssigkeitsverlust über die serösen Häute und keine Auskühlung eintrat.

3.4 Anordnung und Durchführung des Versuchs zum Extraktionsmodell

Nach Entnahme eines Blut- und Galleleerwertes wurde eine Tuberkulinspritze, gefüllt mit 0,1 ml G-^{3}H-Lidocaine hydrochloride aqueous solution 5 mCi/mmol, in die Pfortader distal der Einmündung der Vena mesenterica superior eingestochen und in dieser Stellung festgehalten. Wenn sich jetzt nach Entfernen des Stöpsels aus dem arteriellen Katheter ein ungehinderter Blutfluß zeigte, wurde zur gleichen Zeit der Inhalt der Tuberkulinspritze in die Pfortader injiziert und die Stoppuhr in Gang gesetzt. Parallel wurden dann sowohl über eine Dauer von 2 min aus dem hellroten arteriellen Blutstrom alle 10 s 50 ul Blut mit einer Einmal-Mikropipette als auch über eine Dauer von 10 min die sich aus der künstlichen Gallefistel in jeweils 2 min entleerende Gallenmenge aufgefangen.
Um ein Austrocknen zu verhindern, wurde während des Versuches die eröffnete Bauchhöhle soweit wie möglich mit Zellstoff abgedeckt und nach Bedarf mit Ringerlösung befeuchtet.
Am Ende des Versuches wurden die Tiere mit einer Pentobarbitalinjektion intracardial ad exitum gebracht.

3.5 Anordnung und Durchführung der oralen Kinetikversuche

Die Ratten erfuhren dieselbe Vorbehandlung wie diejenigen in den entsprechenden i.v.-Kollektiven.
Nach Entnahme eines Blutleerwertes aus den Schwanzgefäßen erhielten die Tiere mittels einer Schlundsonde 24 mg Lidokain, entsprechend 1,2 ml einer 2%-igen Lösung.
Anschließend wurden ihnen in wachem Zustand bei 2,5', 5', 7,5', 10', 15', 20', 30', 45', 60', 90', 120', 150', 180', 210', 240' nach Lidokaingabe aus den Schwanzgefäßen je

eine Blutprobe von 0,1 ml entnommen, die wieder mit 0,4 ml H_2O hämolysiert wurde.
Die Laborwerte gewann man in gleicher Weise wie bei den Tieren mit intravenöser Infusion.

4. Bestimmung der Serumwerte

Das durch Punktion der Aorta abdominalis gewonnene Blut wurde für 10 min bei ca. 5 000 Upm zentrifugiert und das Serum abpipettiert.

4.1 Proteinbestimmung im Serum

Die Bestimmung des Ges.E. im Serum erfolgte mittels der Biuretreaktion nach untenstehendem Verfahren:

1. Versuchsansatz:	0,1 ml Serum
	5,0 ml physiol.NaCl-Lösung
	5,0 ml Biuret-Reagenz
2. Leerwert:	5,0 ml physiol.NaCl-Lösung
	5,0 ml Biuret-Reagenz
3. Standard:	0,1 ml Monitrol (= 7,0mg Protein)
	5,0 ml physiol.NaCl-Lösung
	5,0 ml Biuret-Reagenz

Die Ansätze blieben 30 min bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde im Eppendorf-Photometer 1101 M bei 546 nm die Extinktion bestimmt.
Die Berechnung des Proteingehaltes erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{Proteingehalt im Serum} = \frac{7{,}0 \times E_{x\ \text{Probe}}}{E_{x\ \text{Standard}}} \quad \frac{\text{g Protein}}{100\ \text{ml Serum}} \ ;$$

4.2 Bestimmung des Bilirubingehaltes, der alkalischen Phosphatase und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Der Bilirubingehalt, die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase des Serums wurde mit der angegebenen Testkombination der Fa. Boehringer, Mannheim, im DP-Digital-Spektralphotometer bestimmt.

4.3 Bestimmung der Gallensäuren

Die Bestimmung der konjugierten Gallensäuren im Serum erfolgte mit dem Solid Phase Radio Immunoassay Kit (^{125}J) der Fa. Becton Dickinson, Heidelberg, W.Germany.

5. Bestimmung des Lidokaingehaltes im arterio-venösen Mischblut

5.1 Extraktionsmethode

Zur quantitativen Bestimmung von Lidokain wurden die mit jeder Blutprobe gewonnenen 0,5 ml Hämolysat (außer Leerwertprobe) zunächst mit 0,2 ug Dolantin^{R} als internem Standard versetzt. Nach Hinzufügen von 0,4 ml NH_4OH (25%) - Leerwertprobe: 0,5 ml - und kurzem Mischen folgte eine zweimalige Extraktion mit je 2,5 ml $CHCl_3$ über 30 s mit anschließendem Zentrifugieren in der MINIFUGE bei ca. 5 000 Upm und konstanter Temperatur von 4° C. Danach konnten die vereinigten organischen Phasen in Spitzgläser abpipettiert werden, worin sie erst bei 35° C im N_2-Strom eingedampft wurden. Nach Lösen in 50 ul absolutem Äthanol konnten sie gaschromatographisch vermessen werden.

5.2 Gaschromatographische Bedingungen

Gaschromatograph der Firma Hewlett Packard (HP 5710) mit stickstoffselektivem Detektor (HP 18 709 A).

Kapillarsäule (15 m SCOT OV 17) I.D. 0,5 mm, Trockeninjektor.

Temperaturen: Injektion port 250°C; Säule 180 - 230°C (5°/min Temperatur programmiert), Detektor 300°C.

Gasflows: Trägergas Helium 7 ml/min; Detektor: synthetische Luft 60 ml/min; H_2 30 ml/min; Hilfsgas am Ende der Säule zur Verbesserung der Detektorleistung: Helium 23ml/min.

Quantitative Auswertung: Automationssystem HP 3385 A

Ein charakteristisches Kapillargaschromatogramm zeigt Abb. 2.

6. Bestimmung des H^3-markierten Lidokains

6.1 Im arteriellen Blut

Mittels 100 ul vorgelegten H_2O wurden von jeder 50 ul-Blutprobe in einem Zentrifugengläschen 150 ul Hämolysat gewonnen, von welchem man nach kurzem Mischen 50 ul abpipettierte. Diese wurden in einem Zählgläschen mit 20 ml Szintigel versetzt, nochmals geschüttelt und gut verschlossen zur Bestimmung der Radioaktivität in ein Tri-Carb Szintillationsspektrometer Modell 3380 der Firma Hewlett Packard, Frankfurt/Main, gestellt.

6.2 In der Galle

Durch Wiegen der Gefäße vor und nach der Galleentnahme ließ sich die in jeweils 2 min erhaltene Gallenmenge bestimmen. Nach gründlichem Durchmischen wurden dann von jeder Probe 10 ul Galle in ein Zählgläschen pipettiert

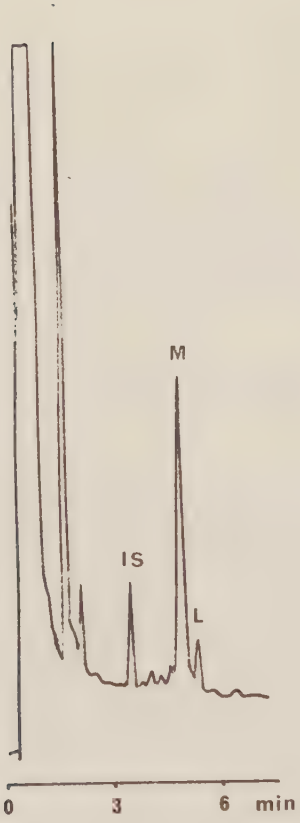

Abb. 2 Kapillar-Gaschromatogramm eines 0,1 ml Rattenvollblutextraktes. 0,87 ug/ml Lidokain (L), 10,37 ug/ml MEGX und 2 ug/ml Dolantin^{R} (IS).

und mit 20 ml Szintigel versetzt. Die Bestimmung der Radioaktivität erfolgte wie unter 6.1.

7. Berechnung der pharmakokinetischen Kenngrößen

7.1

Die Fläche unter den Plasmakonzentrationskurven

($AUC_{i.v.}$, AUC_{oral} in $\frac{\mu g \times min}{ml}$)

wurde mit Hilfe des HP - Programms "General Utilities and Text Routines Part. No. 09815 - 10 001" nach der Trapezregel berechnet.

7.2

Durch Einbeziehung der Größe der Gesamtdosis ($D_{i.v.}$, D_{oral} in mg) lassen sich die Clearancewerte folgendermaßen definieren:

$$Cl_{i.v.} = \frac{D_{i.v.}}{AUC_{i.v.}} \quad \frac{ml}{min} \quad ;$$

$$Cl_{oral} = \frac{D_{oral}}{AUC_{oral}} \quad \frac{ml}{min} \quad ;$$

7.3

Für jedes Tier, das Lidokain durch intravenöse Infusion erhielt, wurde die Halbwertszeit $t_{1/2}$ errechnet.

Dabei wurde davon ausgegangen, daß die Plasmaverschwinderate des Pharmakons einer Kinetik 1.Ordnung unterliegt und deshalb einer einfachen Exponentialfunktion folgt:

$$y = A \times e^{-a_1 t} \quad ; \quad (I)$$

y ist die jeweilige Konzentration zum Zeitpunkt t, A die Ausgangsdosis in mg/ml und a_1 die Eliminationskonstante.

Die Richtigkeit der oben erwähnten Annahme wurde durch rechnerische Bestimmung des Korrelationskoeffizienten r aus den gewonnenen Meßwerten bestätigt, da alle Kurvenverläufe einheitlich eine ausreichende lineare Korrelation ($r \geq 0{,}9$) aufwiesen.
Auflösen der Gleichung (I) nach der Zeit t führt zu folgender Formel:

$$\frac{\ln A - \ln y}{a_1} = t \; ;$$

Daraus ergibt sich die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$, in der ein beliebiger Blutspiegelwert genau auf die Hälfte seiner ursprünglichen Größe abfällt, durch die Beziehung:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{a_1} \text{ in min} \; ; \qquad \text{mit } y = A/2 \text{ und } t = t_{1/2} \; ;$$

7.4
Das Verteilungsvolumen $V_{d\ area}$ wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$V_{d\ area} = \frac{Cl_{i.v.} \times t_{1/2}}{\ln 2} \text{ in } mm^3 \; ;$$

7.5
Die Bioverfügbarkeit F eines Pharmakons wird durch den Quotienten

$$F = \frac{Cl_{i.v.}}{Cl_{oral}} = \frac{AUC_{i.v.} \times D_{oral}}{AUC_{oral} \times D_{i.v.}} \text{ in } \frac{\%}{D} \; ;$$

ausgedrückt.

7.6
Die Extraktionsrate E ist definiert als

$$E = 1 - F \ ;$$

7.7
Die Leberdurchblutung Q bei oral- oder i.v.- belasteten Versuchstieren wird folgendermaßen errechnet:

$$Q = \frac{Cl_{i.v.}}{E} \text{ in } \frac{ml}{min} \ ;$$

$$Q = \frac{Cl_{oral} \times (1-E)}{E} \text{ in } \frac{ml}{min} \ ;$$

8. Statistische Berechnungen

Durch Anwendung des HP-Programms "Non Parametric Statistics-Statistics Vol.3, Part.No. 09815-15 001" wurden die Signifikanzen nach dem U-Test berechnet, wobei Werte von $p = 0,05$ als ausreichend signifikant betrachtet wurden. Die Schranken der Standardnormalverteilung für die zweiseitige Fragestellung wurden aus (63) entnommen.
Die Koordinatenwerte für die Kurve in der Abbildung 7 wurden unter Verwendung des gleichen HP-Programms mit gleichzeitiger Berücksichtigung der statistischen Aussagekraft nach dem Family Regress Test berechnet.

V. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der pharmakokinetischen Versuche

In den ersten beiden Tabellen sind die biologischen Daten und Leberfunktionsproben aller Tiere sowohl des Kontroll- als auch des Hepatitis-Kollektivs dargestellt. Dazu wurden die Tiere der oralen und intravenösen Versuchsgruppen entsprechend ihrer Kollektivzugehörigkeit jeweils in eine gemeinsame Tabelle zusammengefaßt.

Bei den Ratten mit GalN-Hepatitis läßt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine mäßige Hyperbilirubinämie, sowie eine deutliche Erhöhung der GPT, der AP und der konjugierten Gallensäuren im Serum feststellen. Eine Erniedrigung des Gesamt-Eiweißes im Serum war dagegen nicht zu beobachten.

Die Tabellen 3, 4, 5 und 6 zeigen die gemessenen Lidokain-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit nach intravenöser und oraler Verabreichung in Verbindung mit der daraus errechneten AUC. Die mittleren Lidokainplasmakonzentrationen der vier Kollektive sind, ebenso wie die AUC-Werte in Tabelle 9, in den Tabellen 7 und 8 einander gesondert gegenübergestellt. Daraus wird ersichtlich, daß die Plasmakonzentrationen von Lidokain in der intravenösen Versuchsgruppe bei den Tieren mit Hepatitis gegenüber den Kontrolltieren signifikant erniedrigt sind. Zwischen den oralen Kollektiven ist keine derartige Beziehung nachweisbar. Derselbe Befund spiegelt sich in den mittleren AUC-Werten wider.

Die Abbildungen 3 und 4 verdeutlichen diese Ergebnisse anhand graphisch dargestellter Kurvenverläufe der mittleren Lidokain-Plasmakonzentrationen.

Ratten-nummer	KG (g)	Bilirubin (mg/100ml)	SGPT (U/l)	AP (U/l)	Protein (g/100ml)	Konj. Gallensäuren (umol/l)
45	231	0,26	11,2	251	4,80	2,2
48	232	0,16	9,4	181	3,65	1,3
107	215	0,30	12,3	276	3,95	2,5
108	287	0,16	13,6	325	4,11	1,9
133	238	0,24	19,1	306	4,65	2,0
134	226	0,24	8,5	186	4,90	2,8
47	241	0,43	13,1	268	5,00	1,6
50	247	0,16	12,7	349	4,62	2,9
55	172	0,30	14,8	283	4,80	3,4
130	233	0,11	10,9	268	4,22	2,1
139	212	0,32	10,2	300	4,65	2,5
140	220	0,02	7,6	160	4,38	3,2
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	230 ± 8	0,24 ± 0,02	12 ± 0,9	262 ± 17	4,47 ± 0,12	2,4 ± 0,2

Tab. 1 Biologische Daten und Leberfunktionsproben aller untersuchten Kontrolltiere (n = 12)

Rattennummer	KG (g)	Bilirubin (mg/100ml)	SGPT (U/l)	AP (U/l)	Protein (g/100ml)	Konj. Gallensäuren (umol/l)
90	240	0,11	13,5	393	4,37	7,4
91	224	0,16	20,2	364	3,65	4,8
92	212	-	-	-	-	-
93	214	0,22	26,7	513	4,40	38,4
94	220	0,24	24,6	359	4,38	18,3
135	240	0,92	18,3	477	5,52	47,0
77	204	0,70	26,8	513	5,52	14,2
78	214	1,46	14,4	499	5,52	26,5
79	199	0,16	18,5	463	5,26	3,6
131	240	-	-	-	-	-
136	235	-	-	-	-	-
137	240	0,26	12,7	357	5,74	4,4
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	225 ± 4	0,47 ± 0,13	20 ± 2	438 ± 19	4,93 ± 0,2	18,3 ± 5,4

Tab. 2 Biologische Daten und Leberfunktionsproben aller untersuchten Tiere mit GalN-Hepatitis (n = 12)

Lidokain i.v. Kontrolltiere Plasmakonzentrationen (ug/ml) AUC

Ratten-nummer	während der Infusion		Entnahmezeit (min) nach der Infusion											AUC ug min / ml
	5'	10'	5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	
45	1,48	2,52	-	-	1,55	1,33	1,48	1,28	1,09	1,49	0,98	0,99	-	-	248,450
48	1,57	2,26	-	-	1,26	0,97	0,85	0,47	0,56	0,48	-	0,71	0,3	0,32	177,450
107	5,61	5,72	3,13	3,26	3,14	3,01	2,18	1,58	0,81	0,38	0,1	0,05	-	-	272,850
108	3,39	2,99	1,75	1,57	2,04	0,89	0,55	0,30	-	0,82	0,0	0,0	-	-	130,175
133	2,58	3,02	2,74	2,29	1,93	1,31	1,22	0,51	0,21	0,18	0,21	0,3	-	0,04	148,125
134	4,47	5,21	3,48	2,54	2,09	1,91	0,94	0,78	0,49	0,06	0,43	0,14	0,24	0,25	193,075
$\bar{x}$:	3,2	3,62	2,8	2,4	2,0	1,6	1,2	0,8	0,6	0,6	0,4	0,4	0,3	0,2	195
$\pm s_{\bar{x}}$	0,7	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,03	0,1	23

Tab. 3 Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml und AUC in ug x min/ml während und nach intravenöser Infusion von 3mg Lidokain bei sechs Kontrolltieren

Lidokain i.v. Hepatitis-Tiere Plasmakonzentrationen (ug/ml) AUC

Rattennummer	während der Infusion		Entnahmezeit (min) nach der Infusion												AUC $\frac{ug \cdot min}{ml}$
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'			
90	1,92	2,06	0,79	0,77	0,51	0,42	0,17	0,05	0,09	0,0	-	-			75,2
91	1,74	1,53	0,99	0,91	0,74	0,54	0,25	0,17	0,0	0,05	0,0	0,0			85,5
92	-	2,57	1,31	0,67	0,68	0,58	0,49	0,58	0,59	0,78	-	-			133,7
93	3,01	2,49	0,87	0,36	0,6	0,46	0,29	0,24	0,14	0,14	-	-			92,4
94	2,6	2,95	1,35	0,88	0,81	0,44	0,23	0,0	0,0	0,0	-	-			98,4
135	3,18	4,83	2,38	2,03	1,39	0,94	0,67	0,62	0,14	0,09	-	0,18			216,8
$\bar{M}$:	2,5	2,7	1,3	0,9	0,8	0,6	0,4	0,3	0,2	0,3	-	0,18			117
$\pm s_{\bar{x}}$	0,3	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	-	0			22

Tab. 4 Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml und AUC in ug x min/ml während und nach intravenöser Infusion von 3 mg Lidokain bei sechs VT mit GalN-Hepatitis

Lidokain oral Kontrolltiere Plasmakonzentrationen (ug/ml) AUC

Ratten-nummer	Entnahmezeit (min) nach oraler Verabreichung													AUC ug min / ml
	2,5'	5'	7,5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	
47	0,0	0,0	0,0	0,23	0,29	1,64	1,55	1,43	1,36	2,31	-	2,0	0,8	-	292,0
50	0,0	0,27	1,09	1,17	1,54	1,46	2,01	2,82	1,26	1,03	0,59	0,0	-	-	171,2
55	0,0	0,0	0,9	0,56	1,48	2,48	3,18	2,55	2,91	1,82	1,0	1,85	0,25	-	317,7
130	-	0,24	-	0,62	1,7	2,52	2,48	1,5	1,18	0,98	0,42	0,2	-	0,08	159,2
139	-	-	-	0,7	1,04	1,22	2,9	-	2,22	1,56	2,2	0,42	0,9	-	281,4
140	-	0,0	-	0,48	0,32	1,1	0,54	0,5	0,92	1,18	0,68	0,0	0,0	-	103,0
$\bar{M}$:	0	0,3	0,9	0,6	1,1	1,7	2,1	1,8	1,6	1,5	1,0	1,1	0,7	0,08	220,7
$\pm s_{\bar{x}}$	0	0,01	0,09	0,1	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,2	0,3	0,5	0,2	0	36

Tab. 5 Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml und AUC in ug x min/ml nach oraler Applikation von 24 mg Lidokain bei sechs Kontroll-Tieren

Lidokain oral Hepatitistiere Plasmakonzentrationen (ug/ml) AUC

Rattennummer	Entnahmezeit (min) nach oraler Verabreichung													AUC ug x min / ml
	2,5'	5'	7,5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	
77	-	-	-	5,69	4,27	1,2	1,45	3,26	3,09	1,68	1,89	1,92	1,0	-	360,8
78	0	0,73	0,52	0,8	2,5	3,65	3,03	1,43	1,4	1,47	1,46	1,05	0,48	-	263,4
79	-	0,54	0,65	1,33	1,15	2,07	1,20	0,89	0,81	0,93	1,1	0,64	0,o	-	155,2
131	-	1,86	-	0,96	1,28	1,92	1,46	1,74	1,48	1,06	-	0,2	-	-	164,6
136	-	-	-	0,2	1,3	1,94	3,76	5,48	2,78	1,82	0,6	0,o	0,o	-	277,8
137	-	0,28	-	3,42	4,16	3,92	2,72	1,98	-	0,5	-	0,08	-	-	191,3
138	-	0,54	-	1,52	1,9	1,7	1,58	0,36	0,14	0,34	0,6	1,1	0,o	-	104,5
$\bar{M}$:	0	0,8	0,6	2,0	2,4	2,3	2,2	2,2	1,6	1,1	1,1	0,8	0,7	-	216,8
$\pm s_{\bar{x}}$	0	0,3	0,06	0,7	0,5	0,4	0,4	0,7	0,5	0,2	0,2	0,3	0,3	-	33,2

Tab. 6 Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml und AUC in ug x min/ml nach oraler Applikation von 24 mg Lidokain bei sieben VT mit GalN-Hepatitis

Mittlere Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml

Entnahme-zeit (min)	während der Infusion		nach der Infusion											
	5'	10'	5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
Kontrollen i.v. $\bar{M}$:	3,2	3,6	2,8	2,4	2,0	1,6	1,2	0,8	0,6	0,6	0,4	0,4	0,3	0,2
$\pm s_{\bar{x}}$	0,7	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,03	0,1
Hepatitis i.v. $\bar{M}$:	2,5	2,7	-	-	1,3	0,9	0,8	0,6	0,4	0,3	0,2	0,3	-	0,18
$\pm s_{\bar{x}}$	0,3	0,5*	-	-	0,2**	0,2*	0,1**	0,1**	0,1	0,1**	0,1	0,2	-	0

* = $0,1 < p < 0,5$; ** = $p < 0,05$

Tab. 7 Gegenüberstellung der mittleren Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml des Kontrollkollektivs und des Kollektivs der VT mit GalN-Hepatitis während und nach intravenöser Infusion von 3 mg Lidokain in Abhängigkeit von der Zeit

Mittlere Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml

Entnahmezeit (min)	nach oraler Verabreichung													
	2,5'	5'	7,5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'
Kontrollen oral $\bar{M}$:	0	0,3	0,9	0,6	1,1	1,7	2,1	1,8	1,6	1,5	1,0	1,1	0,7	0,8
$\pm s_{\bar{x}}$	0	0,01	0,09	0,1	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,2	0,3	0,5	0,2	o
Hepatitis oral $\bar{M}$:	0	0,8	0,6	2,0	2,4	2,3	2,2	2,2	1,6	1,1	1,1	0,8	0,7	-
$\pm s_{\bar{x}}$	0	0,3	0,06	0,7*	0,5*	0,4*	0,4*	0,7*	0,5	o,2**	0,2	0,3	0,3	-

* = n.s. ; ** = $0,1 < p < 0,5$

Tab. 8 Gegenüberstellung der mittleren Lidokain-Plasmakonzentrationen in ug/ml des Kontrollkollektivs und des Kollektivs der VT mit GalN-Hepatitis nach oraler Gabe von 24 mg Lidokain in Abhängigkeit von der Zeit

AUC in ug x min/ml .

Kollektiv	Einzelwerte des Kollektivs						$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$
Kontrolle i.v.	248,45	177,45	272,85	130,18	148,13	193,08	195 ± 23
Hepatitis i.v.	75,2	85,5	133,7	92,4	98,4	216,8	117 ± 22*
Kontrolle oral	292,0	171,2	317,7	159,2	281,4	103,0	220 ± 36
Hepatitis oral	360,8	263,4	155,2	164,6	277,8	104,5	221 ± 39

* = 0,01 < p < 0,05

Tab. 9 Gegenüberstellung der AUC-Werte der Ratten des Kontrollkollektivs und des Kollektivs der VT mit GalN-Hepatitis nach intravenöser Infusion und oraler Applikation

Abb. 3: Graphische Darstellung der mittleren Plasmakonzentrationen von Lidokain in Abhängigkeit von der Zeit beim Kontroll- und GalN-Hepatitis-Kollektiv während und nach intravenöser Infusion von 3 mg Lidokain in 10 min

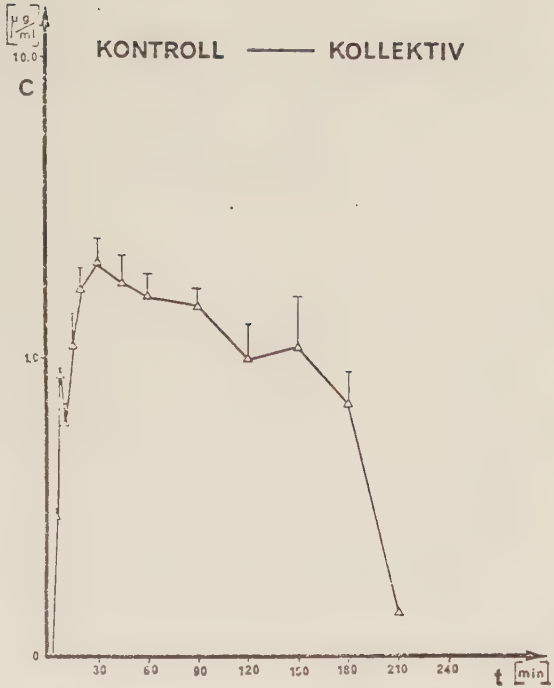

Abb. 4 Graphische Darstellung der mittleren Plasmakonzentrationen von Lidokain in Abhängigkeit von der Zeit beim Kontroll- und GalN-Hepatitis-Kollektiv nach oraler Applikation von 24 mg Lidokain

Die nächsten vier Tabellen (Tab. 10 - 13) beinhalten die pharmakokinetischen Daten beider Kollektive der intravenösen Versuchsgruppe, wobei die Mittelwerte in Tabelle 14 einander gesondert gegenübergestellt sind. Folgende Ergebnisse werden daraus ersichtlich:

Bei den Tieren mit experimenteller Hepatitis ist die Lidokain-Halbwertszeit im Mittel deutlich verkürzt, erreicht aber wegen der Streuung im Kontrollkollektiv nicht die geforderte Signifikanz. Die systemische Clearance für Lidokain ist im Hepatitis-Kollektiv deutlich und signifikant erhöht. Aufgrund dieses Befundes errechnet sich durch Gegenüberstellung mit den oral belasteten Tieren eine um den Faktor 2 - 3 erhöhte Leberdurchblutung. Die Extraktionsrate für Lidokain erweist sich im GalN-Kollektiv gegenüber dem Kontrollkollektiv als deutlich und signifikant vermindert.

Die Tabellen 15 - 18 fassen die pharmakokinetischen Kenngrößen der beiden Kollektive der oralen Versuchsgruppe zusammen; Tabelle 19 vergleicht die Mittelwerte. Daraus läßt sich erkennen, daß die Mittelwerte für die maximalen Plasmakonzentrationen im Kontroll- und Hepatitis-Kollektiv etwa gleich hoch sind, jedoch in der Gruppe mit GalN-Schädigung zeitlich früher erreicht werden. Da die Flächen unter den Plasmakonzentrationskurven in beiden Kollektiven im Mittel nicht verschieden sind, errechnen sich auch für die orale Clearance nahezu identische Werte. Entsprechend der verminderten Extraktionsrate für Lidokain in der Leber (s.Tab. 14) gelangt im Tierkollektiv mit GalN-Hepatitis mehr Lidokain in die systemische Zirkulation, was einer erhöhten Bioverfügbarkeit gleichkommt.

Lidokain i.v. Kontrolltiere

Rattennummer	$V_{d\ area}$ (ml)	$t_{1/2}$ (min)	$Cl_{i.v.}$ (ml/min)	$Cl_{i.v.}$/100gKG (ml/min)
45	2832,0	162,6	12,07	5,2
48	2614,3	107,2	16,9	7,3
107	404,8	25,5	11,0	5,1
108	555,5	16,7	23,1	8,0
133	798,5	27,6	20,3	8,5
134	1096,5	48,9	15,5	6,9
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	1384 ± 435	65 ± 23	17 ± 2	7 ± 1

Tab. 10 Pharmakokinetische Daten nach Infusion von 3 mg Lidokain bei sechs Ratten des Kontrollkollektivs

Lidokain i.v. Kontrolltiere

Ratten-nummer	E	F % der Dosis	Q (ml/min)	Q/100gKG (ml/min)	Cl_{oral} errechnet (ml/min)
45	0,89 ± 0,02	11,1 ± 1,8	13,6 ± 0,3	5,9 ± 0,1	128,0 ± 25,9
48	0,85 ± 0,02	15,2 ± 2,4	20,1 ± 0,6	8,3 ± 0,5	131,5 ± 25,5
107	0,90 ± 0,02	9,5 ± 1,6	12,3 ± 0,2	5,7 ± 0,1	141,5 ± 30,6
108	0,79 ± 0,04	20,8 ± 3,5	29,5 ± 1,3	10,3 ± 0,4	133,8 ± 28,5
133	0,82 ± 0,03	18,0 ± 3	25,1 ± 0,9	10,5 ± 0,4	135,1 ± 27,5
134	0,86 ± 0,02	14,2 ± 2,1	18,2 ± 0,5	8,1 ± 0,2	135,2 ± 28,5
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	0,85 ± 0,03	14,8 ± 1,7	19,8 ± 2,7	8,1 ± 0,8	134,2 ± 1,8

Tab. 11 Fortsetzung von Tab. 10

Lidokain i.v. Hepatitistiere

Ratten-nummer	$V_{d\ area}$ (ml)	$t_{1/2}$ (min)	$Cl_{i.v.}$ (ml/min)	$Cl_{i.v.}$/100gKG (ml/min)
90	1491,2	25,9	39,9	16,6
91	1863,9	36,8	35,1	15,7
92	-	-	22,4	10,6
93	2457,4	52,4	32,5	15,2
94	1293,9	29,4	30,5	13,9
135	722,1	36,2	13,8	5,8
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	1566 ± 289	36 ± 4,5	29 ± 4	13 ± 2

Tab. 12 Pharmakokinetische Daten nach Infusion von 3 mg Lidokain bei sechs Ratten des Kollektivs der VT mit GalN-Hepatitis

Lidokain i.v. Hepatitistiere

Ratten-nummer	E	F % der Dosis	Q (ml/min)	Q/100gKG (ml/min)	Cl_{oral} errechnet (ml/min)
90	0,64 ± 0,06	35,6 ± 5,6	65,8 ± 6,7	27,4 ± 2,8	131,9 ± 21,6
91	0,67 ± 0,05	31,1 ± 4,8	53,2 ± 4,3	23,7 ± 1,9	132,1 ± 21,3
92	0,8 ± 0,03	19,7 ± 3,0	28,4 ± 1,2	13,4 ± 0,5	131,5 ± 19,9
93	0,71 ± 0,04	28,4 ± 4,3	47,3 ± 3,3	22,1 ± 1,6	131,2 ± 20,8
94	0,73 ± 0,04	27,0 ± 4,2	43,1 ± 2,8	19,9 ± 1,2	132,7 ± 21,6
135	0,88 ± 0,02	12,1 ± 1,8	15,9 ± 0,4	6,6 ± 0,1	130,5 ± 20,9
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	0,74 ± 0,05	25,7 ± 3,5	42,3 ± 7,3	18,8 ± 3,1	131,7 ± 0,3

Tab. 13 Fortsetzung von Tab. 12

Lidokain i.v.

Kollektiv	$V_{d\ area}$ (ml)	$t_{1/2}$ (min)	$Cl_{i.v.}$ (ml/min)	/100gKG (ml/min)	Q (ml/min)	/100gKG (ml/min)	E
Kontrolle (n = 6)	1384 ± 435	65 ± 23	17 ± 2	7 ± 1	20 ± 3	8 ± 1	0,85 ± 0,03
Hepatitis (n = 6)	1566 ± 289	36 ± 5	29 ± 4*	13 ± 2*	42 ± 7**	19 ± 3**	0,74 ± 0,05**

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$

Tab. 14 Gegenüberstellung der mittleren pharmakokinetischen Kenngrößen des Kollektivs der Kontrolltiere und des Kollektivs der VT mit GalN-Hepatitis nach intravenöser Infusion von 3 mg Lidokain

Lidokain oral Kontrolltiere

Ratten-nummer	Cl_{oral} (ml/min)	$Cl_{oral}/100gKG$ (ml/min)	C_{max} (mg/l)	t_{max} (min)
47	82,2	34,1	2,31	90
50	140,2	56,8	2,82	45
55	75,5	43,9	3,18	30
130	150,8	64,7	2,52	20
139	85,3	40,2	2,9	30
140	233,0	105,9	1,18	90
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	128 ± 25	58 ± 11	2,49 ± 0,29	51 ± 13

Tab. 15 Pharmakokinetische Daten nach oraler Gabe von 24 mg Lidokain bei sechs Ratten des Kontrollkollektivs

Lidokain oral Kontrolltiere

Rattennummer	E	F % der Dosis	Q (ml/min)	Q/100gKG (ml/min)	$Cl_{i.v.}$ errechnet (ml/min)
47	0,8 ± 0,02	20 ± 2	21,1 ± 3	8,8 ± 3	16,2 ± 1,9
50	0,89 ± 0,01	12 ± 1	18,9 ± 2,5	7,7 ± 2,5	16,1 ± 1,9
55	0,79 ± 0,02	21 ± 2	21,6 ± 3,2	12,6 ± 3,2	16,1 ± 1,9
130	0,89 ± 0,01	11 ± 1	18,7 ± 2,4	8,0 ± 2,4	16,1 ± 1,9
139	0,81 ± 0,01	19 ± 1	20,8 ± 2,9	9,8 ± 2,9	16,1 ± 1,9
140	0,94 ± 0,01	7 ± 1	17,8 ± 2,2	8,1 ± 2,2	15,1 ± 1,8
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	0,85 ± 0,03	15 ± 2	19,8 ± 0,6	9,2 ± 0,3	16,0 ± 0,2

Tab. 16 Fortsetzung von Tab. 15

Lidokain oral Hepatitistiere

Rattennummer	Cl_{oral} (ml/min)	Cl_{oral}/100gKG (ml/min)	C_{max} (mg/l)	t_{max} (min)
77	66,5	35,6	5,69	10
78	91,1	42,6	3,65	20
79	154,6	77,7	2,07	20
131	145,8	60,8	1,92	20
136	86,4	36,8	5,48	45
137	229,7	95,7	4,16	15
138	125,5	51,4	1,9	15
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	129 ± 21	57 ± 9	3,55 ± 0,62	21 ± 4

Tab. 17 Pharmakokinetische Daten nach oraler Gabe von 24 mg Lidokain bei sieben Ratten des Kollektivs der VT mit GalN-Hepatitis

Lidokain oral Hepatitistiere

Rattennummer	E	F % der Dosis	Q (ml/min)	Q/100gKG (ml/min)	$Cl_{i.v.}$ errechnet (ml/min)
77	0,57 ± 0,06	43 ± 6	57,5 ± 11,9	28,2 ± 11,9	28,6 ± 3,9
78	0,69 ± 0,04	31 ± 4	45,1 ± 7,9	21,1 ± 7,9	28,5 ± 3,8
79	0,82 ± 0,02	18 ± 2	36,6 ± 5,7	18,4 ± 5,7	28,3 ± 3,7
131	0,8 ± 0,03	20 ± 3	37,2 ± 5,8	15,5 ± 5,8	28,4 ± 3,9
136	0,67 ± 0,04	33 ± 4	46,5 ± 8,4	19,8 ± 8,4	28,7 ± 3,8
137	0,87 ± 0,02	13 ± 2	33,7 ± 4,9	14,0 ± 4,9	28,7 ± 3,7
138	0,77 ± 0,03	23 ± 3	39,0 ± 6,3	15,9 ± 6,3	28,2 ± 3,7
$\bar{M} \pm s_{\bar{x}}$	0,74 ± 0,04	26 ± 4	42,8 ± 3,6	18,9 ± 1,8	28,5 ± 0,07

Tab. 18 Fortsetzung von Tab. 17

Lidokain oral

Kollektiv	C_{max} (mg/l)	t_{max} (min)	AUC $\frac{ug \times min}{ml \times 100gKG}$	Cl_{oral} (ml/min)	/100gKG (ml/min)	F % der Dosis
Kontrolle (n = 6)	2,49 ± 0,29	51 ± 13	104 ± 9	128 ± 25	58 ± 11	14,8 ± 1,7
Hepatitis (n = 7)	3,55 ± 0,62	21 ± 4*	98 ± 6	129 ± 21	57 ± 9	25,7 ± 3,5

* = $p < 0,05$

Tab. 19 Gegenüberstellung der mittleren pharmakokinetischen Kenngrößen des Kollektivs der Kontrolltiere und des Kollektivs der VT mit GalN-Hepatitis nach oraler Applikation von 24 mg Lidokain

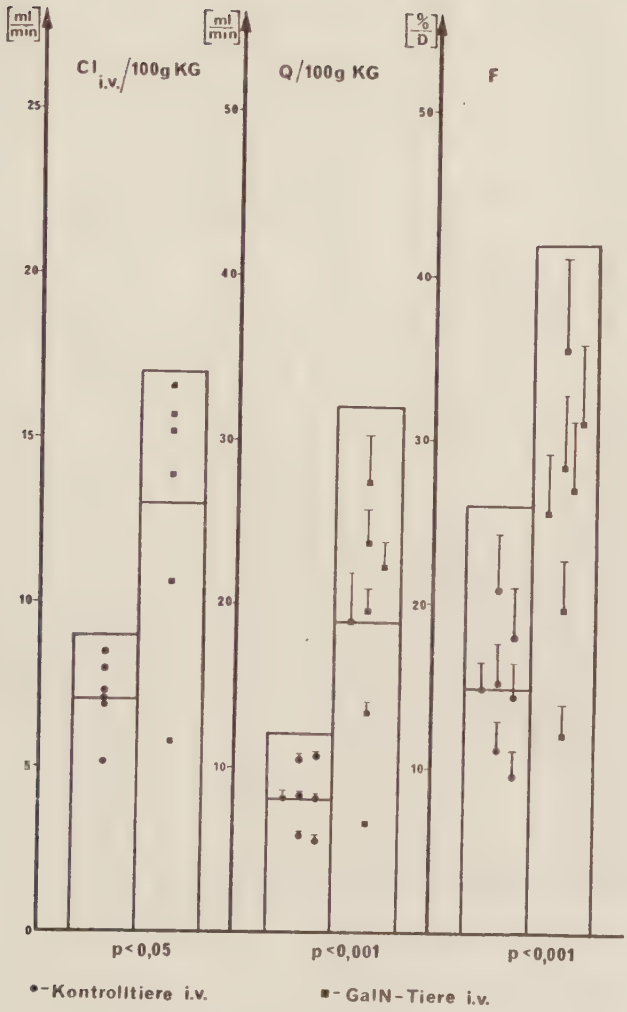

Abb. 5 Vergleichende Darstellung der pharmakokinetischen Parameter für Lidokain bei VT des Kontrollkollektivs und des Tierkollektivs mit GalN-Hepatitis nach intravenöser Infusion von 3 mg Lidokain in 10 min

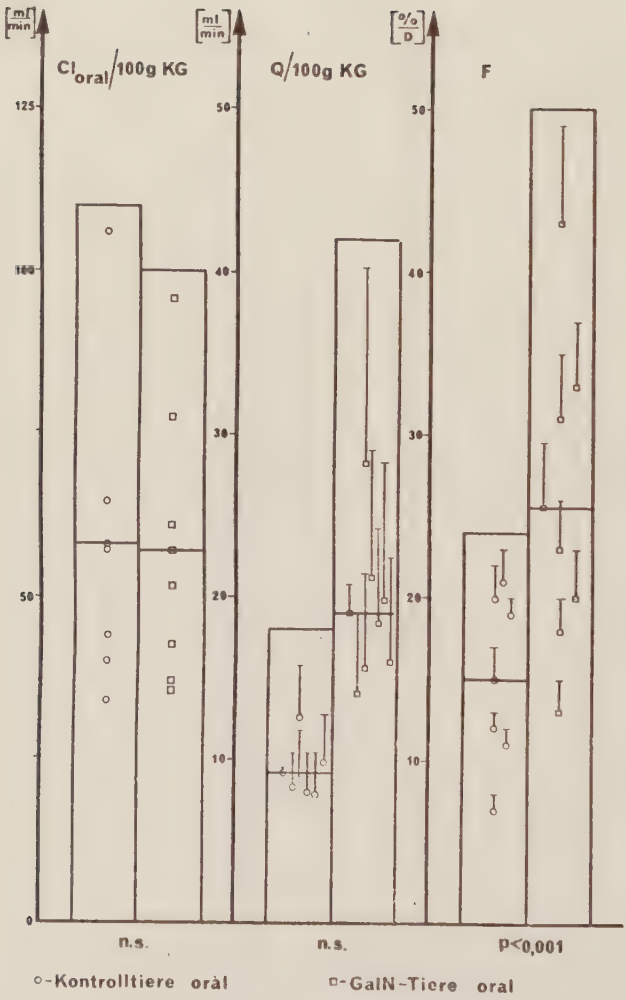

Abb. 6 Vergleichende Darstellung der pharmakokinetischen Parameter für Lidokain bei VT des Kontrollkollektivs und des Tierkollektivs mit GalN-Hepatitis nach oraler Applikation von 24 mg Lidokain

In den Abbildungen 5 und 6 sind zur Verdeutlichung der wesentlichen Unterschiede zwischen den Kontroll- und den Hepatitis-Kollektiven die entscheidenden pharmakokinetischen Parameter graphisch herausgestellt. Wegen zu großer Streuung der Einzelwerte bei den Hepatitistieren ergibt sich in Abb. 6 hinsichtlich der relativen Leberdurchblutung zwischen den beiden Kollektiven der oral belasteten Tiere kein signifikanter Unterschied.

2. Versuchsergebnisse mit der Rattenleber als input-output-Modell in situ

Die Tabellen 20 und 21 stellen die mittleren gemessenen Impulse nach Injektion von H^3-Lidokain in die Pfortader im arteriellen Blut und in der ausgeschiedenen Galle bei je sechs Kontrolltieren und sechs Versuchstieren mit GalN-Hepatitis dar. In Tabelle 22 werden die mittleren Gewichte in g der jeweils über 2 min abgenommenen Gallenmengen beider Versuchsgruppen miteinander verglichen; Tabelle 23 beschreibt vergleichend Gewicht und Radioaktivität der gesamten ausgeschiedenen Gallenmengen beider Kollektive.

Während sich beide Versuchsgruppen hinsichtlich der jeweils über 2 min ausgeschiedenen Gallenmengen kaum unterscheiden, imponiert beim Hepatitis-Kollektiv sowohl im arteriellen Blut als auch in der Galle eine deutliche Verminderung der gemessenen Impulszahlen, wobei wegen der großen Streuung bei den Gallewerten eine Signifikanz nur bei den Blutwerten erreicht wird.

Entnahmezeit (s)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
KO.:												
$\bar{M}$:	-	173	365	567	717	839	925	1098	1102	1212	1235	1254
$\pm s_{\bar{x}}$	-	10	48	62	107	154	141	215	174	173	175	163
GalN:												
$\bar{M}$:	-	123*	286*	411*	428*	513*	517*	571*	615*	654*	670*	760*
$\pm s_{\bar{x}}$	-	33	56	65	50	44	44	53	70	72	111	139

Tab. 20 Mittlere gemessene Impulse nach Injektion von H^3- Lidokain in die Pfortader in 50 ul arteriellem Blut in Abhängigkeit von der Zeit bei sechs Kontrolltieren und sechs VT mit GalN-Hepatitis
* = $p < 0,05$

Entnahmezeit (min)	2	4	6	8	10
KO.:					
$\bar{M}$:	-	6377	35794	86024	144903
$\pm s_{\bar{x}}$	-	2539	15413	21257	31450
GalN:					
$\bar{M}$:	3429	15223	29417	35904	58813
$\pm s_{\bar{x}}$	2265	4345	10737	15349	24100

Tab. 21 Mittlere gemessene Impulse nach Injektion von H^3- Lidokain in die Pfortader in der über jeweils 2 Minuten abgenommenen Gallenmenge bei sechs Kontrolltieren und sechs VT mit GalN-Hepatitis

Entnahmezeit (min)	2	4	6	8	10
KO.:					
$\bar{M}$:	0,0237	0,0216	0,0168	0,0199	0,0199
$\pm s_{\bar{x}}$	0,0045	0,0039	0,0032	0,0040	0,0022
GalN:					
$\bar{M}$:	0,0333	0,0301	0,0302	0,0264	0,0313
$\pm s_{\bar{x}}$	0,0011	0,0011	0,0030	0,0027	0,0022

Tab. 22 Mittlere Gewichte in g der jeweils über 2 min abgenommenen Gallenmengen bei sechs Kontrolltieren und bei sechs VT mit GalN-Hepatitis

Kollektiv	$\sum$ aller Gallengewichte (g)	$\sum$ cpm pro 10 ul	$\sum$ cpm gesamt
KO.:	0,1019	144378	273098
GalN:	0,1513	35352	142786

Tab. 23 Vergleichende Darstellung des Gewichtes und der Radioaktivität der gesamten über 10 min ausgeschiedenen Gallenmengen nach Injektion von H^3- Lidokain in die Pfortader bei je sechs Kontrolltieren und sechs VT mit GalN-Hepatitis

VI. DISKUSSION

Der Diskussion sei zunächst eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse vorausgestellt:

1. Die von den Versuchstieren gewonnenen Laborwerte beweisen, daß durch die Verabreichung von GalN in der gewählten Dosis ein relativ leichter toxischer Leberschaden ausgelöst worden ist.

2. Die Plasmakonzentrationen von Lidokain sind nach intravenöser Infusion bei den Hepatitis-Tieren gegenüber den Kontrolltieren signifikant erniedrigt, wohingegen nach oraler Verabfolgung von Lidokain eine derartige Beziehung zwischen gesunden und kranken Tieren nicht besteht.

3. Bei den Versuchstieren mit intravenöser Infusion erscheint die systemische Clearance für Lidokain bei den Hepatitis-Ratten signifikant erhöht, die Extraktionsrate für Lidokain dagegen vermindert. Nach oraler Gabe von Lidokain ergeben sich für die Clearance in beiden Tiergruppen nahezu identische Werte, die Extraktionsrate allerdings ist auch hier vermindert.

4. In den Versuchen mit der Rattenleber als input-output-Modell in situ zeigt sich in der jeweils über 2 min ausgeschiedenen Gallenmenge zwischen beiden Tierkollektiven zwar kein Unterschied, jedoch unterliegen die im arteriellen Blut und in der Galle gemessenen Impulszahlen bei den Hepatitis-Ratten gegenüber den gesunden Ratten einer deutlichen Verminderung.

Die von den mit GalN behandelten Tieren gewonnenen Serumwerte (Tab. 2) charakterisieren die erzeugte Hepatitis hinsichtlich ihres Schweregrades als relativ leichte Leberschädigung, wie sie auch von verschiedenen anderen Autoren nach Anwendung vergleichbarer Dosen von GalN beschrieben wurde (6,16,37,56,60). RICHTER et al. 1977 (59), sowie EPPING et al. 1980 (10) stellten außerdem in ihren Versuchen heraus, daß Lebererkrankungen in dieser Ausprägung nicht zu einer Beeinträchtigung des Arzneimittelmetabolismus in der Leber führen.

Wie aus der Gegenüberstellung der Mittelwertkurven für die Plasmakonzentrationen nach oraler und intravenöser Verabfolgung von Lidokain in Kontroll- und Hepatitis-Kollektiv zu ersehen ist (Abb. 3 und 4), mußten den Tieren oral 24 mg Lidokain verabreicht werden, um ähnlich hohe Plasmakonzentrationen messen zu können, wie sie nach intravenöser Infusion von 3 mg Lidokain erreicht wurden.

Mit der beschriebenen gaschromatographischen Methode zur Lidokainbestimmung, die sich als selektiv und sensitiv erwies, konnten Lidokain- und MEGX-Konzentrationen im Bereich von 0,1 - 20 mg/l aus 100 ul Vollblut erfaßt werden. Die Eichgeraden in diesem Konzentrationsbereich verlaufen linear (SD 5%, n=4). Die Extraktion mit Chloroform, die bei mit konzentrierter NH_4OH eingestelltem pH 10 vorgenommen wurde, erbrachte im Gaschromatogramm bei den Retentionszeiten für Lidokain, MEGX und dem internen Standard (Dolantin^R) keine störenden peaks endogener Substanzen (11). In einer später erscheinenden Veröffentlichung werden die genauen Daten über die Bestimmungsmethode, Erstellung der Eichgeraden und recovery ausführlich beschrieben (21).

Die intravenöse und orale Applikation von Lidokain wurde bei den in der vorliegenden Arbeit geschilderten Versuchen jeweils an getrennten Tierkollektiven vorgenommen. Anschließend wurden die für die Tiere mit intravenöser Infusion von Lidokain gemessenen und errechneten pharmakokinetischen Daten zu den entsprechenden Werten, die man von den Ratten mit oraler Applikation von Lidokain gewonnen hatte, in Beziehung gesetzt. Durch diese Versuchsanordnung ergibt sich eine erhöhte Variabilität der für die Leberdurchblutung Q und die Lidokainextraktionsrate E - bzw. die Bioverfügbarkeit F (=1-E) - errechneten Werte (11). Diesem rechnerischen Verfahren liegt dabei der Gedanke zu Grunde, daß sich auch dann keine geringere Variabilität ergeben hätte, wenn jeweils eine orale und eine i.v.-Belastung mit Lidokain, zeitlich versetzt, am gleichen Versuchstier vorgenommen worden wäre. Zum einen unterliegt nämlich der durch GalN ausgelöste toxische Leberschaden selbst einer Kinetik, und zum anderen kann außerdem eine Beeinflussung der zweiten Untersuchung durch eventuell noch von der ersten Belastung her vorhandene Metabolite nicht ausgeschlossen werden, deren antiarrhythmische Eigenaktivität (5,45) und Konzentrationsverhalten (20,45, 46) zudem Gegenstand mehrerer Arbeiten ist. PANG und ROWLAND entdeckten bei ihren Versuchen an der isoliert perfundierten Rattenleber sogar, daß durch das Vorhandensein von MEGX die Extraktionsrate für Lidokain vermindert wird (50).

Die gleichzeitige Verabfolgung von radioaktiv markiertem Lidokain intravenös und nicht markiertem Lidokain oral- wie sie von KORNHAUSER und Mitarbeitern für Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Propanolol bei Patienten angewendet wurde - erwies sich bei unseren Versuchstieren als nicht praktikabel, da es labortechnisch nicht gelang,

radioaktiv markiertes Lidokain befriedigend von rasch entstehenden markierten Metaboliten abzutrennen (2,34).

Die für die Versuchstiere im Kontrollkollektiv berechneten Werte für die Leberdurchblutung stimmen mit denen überein, die unter Verwendung ganz verschiedener Versuchsanordnungen bei Ratten erhoben worden sind (40,49,57,58,62). Im übrigen deckt sich die in den vorliegenden Versuchen ermittelte Extraktionsrate für Lidokain von im Mittel 0,85 mit den Werten, die von PANG und ROWLAND bei Verwendung einer isoliert perfundierten Rattenleber in dem mutmaßlichen Konzentrationsbereich angegeben worden sind (50).

Bei der hier verwendeten Form des tierexperimentellen Modells für eine geringgradige GalN-Hepatitis wurde ein signifikanter Anstieg der i.v.-Clearance für Lidokain beobachtet, der auf eine erhebliche Steigerung der Leberdurchblutung zurückgeführt werden muß (Tab. 14). Die Ursache dieser erhöhten Leberdurchblutung allerdings ist noch ungenügend geklärt, obwohl LIEHR und Mitarbeiter mit ganz anderer Methodik bei Ratten mit durch α-Naphtyl-Isothiozyanat erzeugter Cholestase einen vergleichbaren Anstieg der Leberdurchblutung gemessen haben (40). in den nämlichen Untersuchungen stellte man außerdem auch eine deutliche Erhöhung der Herzzeitvolumina bei den Versuchstieren fest, für die möglicherweise eine erhöhte Körpertemperatur unter den Bedingungen der experimentell erzeugten Leberschädigung verantwortlich zu machen ist (15,40). BALLARD hat in seinen Versuchen zu dieser Problemstellung einen deutlich erhöhten Arzneimittelumsatz bei erhöhter Körpertemperatur beschrieben (3).

Bei den untersuchten Versuchstierkollektiven ergab sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe der errechneten Leberdurchblutung Q und der errechneten Bioverfügbarkeit F (Abb. 7), was wegen der Definition

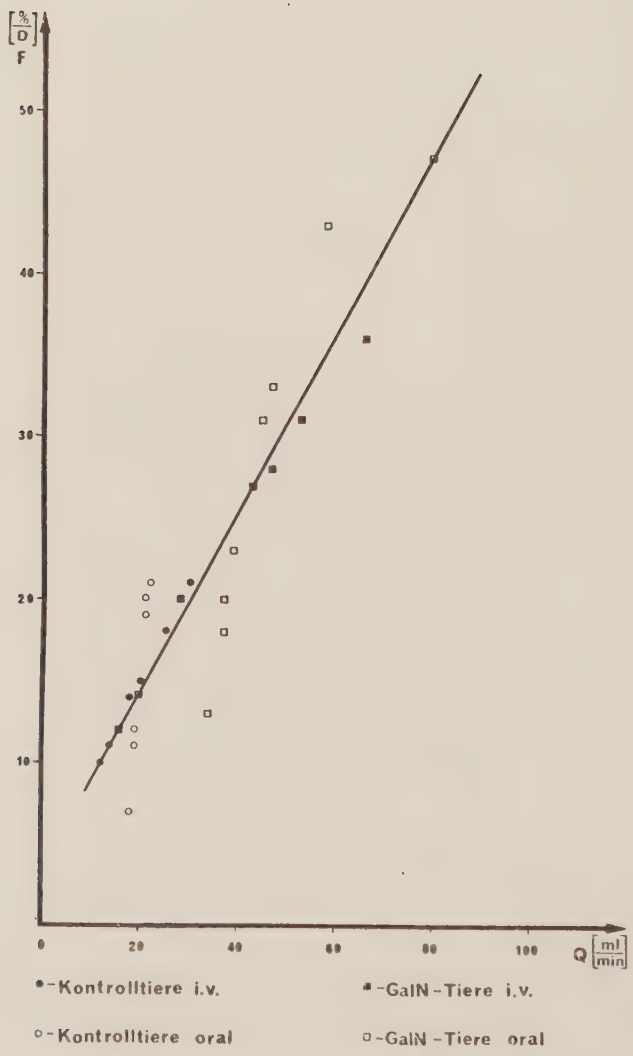

Abb. 7 Korrelation zwischen berechneter Bioverfügbarkeit F und Leberdurchblutung Q

F = 1 - E einer verminderten Extraktionsrate E bei erhöhter Leberdurchblutung entspricht. Diese Beziehung zwischen Leberdurchblutung und Extraktionsrate für Lidokain ist von PANG und ROWLAND abgeleitet worden und in Versuchen an der isoliert perfundierten Rattenleber auch experimentell nachgewiesen worden (50). Eine Überprüfung der in den hier beschriebenen Versuchen gefundenen Werte durch den Kleincomputer ergab, daß die Beziehung zwischen Extraktionsrate bzw. Bioverfügbarkeit und Leberdurchblutung am ehesten einer linearen Funktion gehorcht. Eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen von PANG und ROWLAND läßt sich dabei möglicherweise deshalb nicht feststellen, weil die verwendeten Werte vielleicht in dem Intervall liegen, in dem die beiden oben genannten Autoren für ihre Versuchsanordnung "Modell II" ebenfalls eine nahezu lineare Beziehung zwischen F und Q gefunden haben (50).

Änderungen der hepatischen Extraktionsrate äußern sich in der Regel besonders deutlich in den unterschiedlichen Verläufen der Plasmakonzentrationskurven nach oraler Verabreichung einer high-clearance-Substanz. Als Folge einer verminderten Extraktionsrate erhöht sich nämlich zum einen der Anteil des nicht metabolisierten Pharmakons, das die systemische Zirkulation erreicht; zum anderen verlängert sich darüberhinaus die Zeit, die die Substanz in der systemischen Zirkulation verbleibt. Die folgende Gleichung verdeutlicht, wie sich Änderungen der hepatischen Extraktionsrate auf den Wert der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve nach oraler Verabfolgung auswirken:

$$AUC_{oral} = \frac{D \times (1-E)}{Q \times E}$$

Aus dieser Beziehung wird vor allem klar ersichtlich, daß die Plasmakonzentrationskurve nach oraler Verabreichung eines Pharmakons in zweierlei Weise von E abhängt.

In den Versuchen, die der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegen, kommt dieser Sachverhalt nur deshalb nicht zum Tragen, weil gleichzeitig ein erheblicher Anstieg der Leberdurchblutung stattgefunden hat, der somit die Verminderung der Extraktionsrate mehr als kompensiert (Tab. 16 und 18). Weder aus dem Verhalten der Hepatitis-Ratten während der Versuche, noch aus den gemessenen peak - Plasmakonzentrationen lassen sich irgendwelche Hinweise dahingehend ableiten, daß in der Gruppe der Versuchstiere mit GalN-Hepatitis in stärkerem Maße toxische Plasmakonzentrationen auftreten als in der Kontrolltiergruppe. Nach Beobachtungen von LEVY und SMITH bewegen sich die therapeutisch wirksamen Plasmakonzentrationen beim Menschen im Bereich von 2 - 3 ug/ml (38).

Bei den Versuchstieren mit experimenteller Hepatitis wird die beobachtete erhöhte Bioverfügbarkeit für Lidokain durch die erhöhte i.v.-Clearance wieder kompensiert. Da aber, wie oben erwähnt (s.S. 55), das arzneimittelmetabolisierende Enzymsystem in der Leber durch die vorliegende geringfügige Leberschädigung nicht beeinträchtigt wird, drängt sich der Schluß auf, daß die erhöhte Bioverfügbarkeit wohl allein aus der gesteigerten Leberdurchblutung resultiert.

Von besonderem Interesse erscheinen schließlich die Ergebnisse, die in den Versuchen mit der Rattenleber als input-output-Modell in situ gewonnen wurden. Die gegenüber den Kontrolltieren verminderten Impulszahlen in den von den Hepatitistieren abgenommenen Gallefraktionen müssen dabei sehr wahrscheinlich auf eine infolge der GalN-Schädigung gestörte Gallesekretionsfähigkeit der Leber zurückgeführt werden.

Die Gründe für die erniedrigten Impulszahlen in den abgenommenen Proben arteriellen Blutes dagegen sind keineswegs

offensichtlich. Sicherlich trägt die Lunge als zweites wichtiges Extraktionsorgan für Lidokain einen Teil zu diesem Geschehen bei (24,25). Trotzdem bleibt unklar, wohin die restliche immerhin noch beträchtliche Menge der eingespritzten Radioaktivität abgelagert oder ausgeschieden wird. Da außerdem die renale Ausscheidungsrate von Lidokain zu vernachlässigen ist, liegt einmal der Gedanke nahe, die von REUTTER und BACHMANN nachgewiesene Schädigung der Plasmamembran der Leberzelle nach Gabe von D-GalN (55), sowie die von MEDLINE et al. im Elektronenmikroskop beobachteten dilatierten Formen des endoplasmatischen Retikulums (42), die DECKER und KEPPLER auch am Golgi-Apparat der Hepatozyten bestätigten (9), mit diesem Problem im Sinne einer pathologischen Ablagerung von Lidokain oder seiner Metaboliten innerhalb der Leberzellen in Verbindung zu bringen.

Als zweite Erklärungsmöglichkeit wäre schließlich ein durch das GalN hervorgerufener extravaskulärer Ablagerungsmechanismus entlang auch der nicht hepatischen Gefäßbahnen, wie er von mehreren Autoren bei GalN-Hepatitis geschildert ist (7,18,36), zu diskutieren. Ob und wie weit aber eine dieser beiden denkbaren Erklärungen letztlich zutrifft, kann jedoch nur durch weitere umfangreiche Versuchsanordnungen geklärt werden.

Die Versuche der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer größer angelegten Studie zur "Bioverfügbarkeit von high-clearance-Pharmaka bei Patienten mit Lebererkrankungen" durchgeführt. Die geschilderten Ergebnisse und bislang an Patienten gewonnene Hinweise erlauben nicht den Schluß, daß oral gegebene high-clearance-Substanzen bei geringgradiger Leberschädigung eine besondere Gefährdung darstellen. Nur bei Patienten mit portal dekompensierter Lebercirrhose ist dies bislang beschrieben worden (12,23, 34,47,51).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Ratten mit leichter GalN-Hepatitis wurden in getrennten Kollektiven im Parallelversuch mit gesunden Kontrolltieren mit 3 mg Lidokain i.v. oder 24 mg Lidokain oral belastet. Dabei wurden bei jedem Versuchstier über 3 1/2 Stunden die Lidokainplasmakonzentrationen gaschromatographisch gemessen.

Die systemische Clearance für Lidokain ($Cl_{i.v.} = \frac{D_{i.v.}}{AUC_{i.v.}}$) war bei der Gruppe mit GalN-Hepatitis (13 $\pm$ 2) gegenüber dem Kontrollkollektiv (7 $\pm$ 1 ml/min x 100 g KG) deutlich erhöht.

Die orale Clearance für Lidokain ($Cl_{oral} = \frac{D_{oral}}{AUC_{oral}}$) war zwischen gesundem und krankem Kollektiv nicht signifikant verändert. (GalN: 57 $\pm$ 9; Kontrollen: 58 $\pm$ 11 ml/min x 100 g KG)

Für die Versuchstiergruppen mit experimenteller Hepatitis errechnet sich durch Gegenüberstellung der jeweils i.v. und oral belasteten Kollektive eine deutlich erhöhte Leberdurchblutung. (19 $\pm$ 3 vs. 9 $\pm$ 1 ml/min x 100 g KG).

Die hepatische Extraktionsrate für Lidokain erweist sich dementsprechend in den Gruppen mit experimenteller Hepatitis als signifikant erniedrigt (0,74 $\pm$ 0,05 vs. 0,85 $\pm$ 0,03).

Die daraus resultierende erhöhte orale Bioverfügbarkeit für Lidokain in den kranken Tierkollektiven bedingt deshalb keine toxischen Lidokainplasmakonzentrationen, weil sie durch die erhöhte systemische Clearance wieder kompensiert wird.

Herrn Professor Dr.med. H.A. KÜHN danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in der MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-KLINIK WÜRZBURG und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr.med. E. RICHTER gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Unterstützung bei der Interpretation und Darstellung der Versuchsergebnisse.

Herrn Diplom-Chemiker Dr. H. HEUSLER sei für seine Arbeit bei der gaschromatographischen Auswertung ebenso gedankt, wie Frl. B. ALBÜTZ und Frl. R. SAUER für wertvolle technische Assistenz im Labor.

Herrn Dr.med.dent. E. MORA danke ich besonders für die freundschaftliche Zusammenarbeit während der tierexperimentellen Versuche.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAHR, C., FELLENIUS, E., FRIED, I.:
On the "first-pass" effect in the liver of nortriptyline, lidocaine and propanolol
Xenobiotica 1, (1971) 69

2. BAHR, C., HEDLUND, I., KARLEN, B., BÄCKSTRÖM, D., GRASDALEN, H.:
Evidence for two catalytically different binding sites of microsomal cytochrome P-450: importance for species and sex differences in oxidation pattern of lidocaine
Acta pharmacol. toxicol. 41, (1977) 39

3. BALLARD, B.E.:
Pharmacokinetics and temperature
J.Pharm.Sci. 63, (1974) 1345

4. BOYES, R.N., KEENAGHAN, J.B.:
Some aspects of the metabolism and distribution of lidocaine in rats, dogs and man
aus "Lidocaine in the Treatment of Ventricular Arrhythmias" edited by SCOTT, D.B. and JULIAN, D.G. (1971)

5. BURNEY, R.G., DI FAZIO, C.A., PEACH, J.J., PETRIE, K.A., SILVESTER, M.J.:
Antiarrhythmic effects of lidocaine metabolites
Am Heart J 88, (1974) 765

6. BUSCHMANN, J.:
Ausscheidung von ^{14}C-Hexobarbital-Metaboliten in Galle und Urin bei Versuchstieren mit beginnender GalN-Hepatitis
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1979) in Vorbereitung

7. CUEVAS, P., FINE, J.:
Production of fatal endotoxic shock by vasoactive substances
Gastroenterology 64, (1973) 285

8. DECKER, K.:
Rundtischgespräch Galaktosamin-Hepatitis
Freiburg, (1970) 3

9. DECKER, K., KEPPLER, D.:
Galactosamine induced liver injury
Progress in Liver Diseases Vol. IV
H. POPPER M.D. and F. SCHAFFNER M.D. editors
1972 by Grune & Stratton, Inc.

10. EPPING, J., HEUSLER, H., BRACHTEL, D., RICHTER, E.:
First pass pharmakokinetics of methohexital in experimental liver disease of the rat
In: RIETBROCK, N., NEUHAUS, G., WOODCOCK, B. (Hrsgb.)
Proceedings "Methods in Clinical Pharmacology"
Viehweg-Verlag, Wiesbaden (1980)

11. FUCHSHOFEN, M., HEUSLER, H., LUTZ, B., MORA, E., RICHTER, E.:
Orale und intravenöse Clearance von Lidokain bei Ratten mit leichter Anit-Cholestase und Galaktosamin-Hepatitis
Med. Univ.-Klin. Würzburg, (1980)

12. FUCHSHOFEN, M., ZILLY, W., EPPING, J., RICHTER, E.:
Pharmakokinetik von Lidokain nach intravenöser und oraler Applikation bei Patienten mit Lebercirrhose
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84, (1978) 1110

13. GEDDES, I.C., DOUGLAS, D.E.:
The metabolism of lidocaine ^{14}C in vitro
Fed. Proc. 15, (1956) 260

14. GIBALDI, M., BOYES, R.N., FELDMANN, S.:
Influence of first pass effect on availability of drugs
J. Pharm. Sci. 60, (1971) 1338

15. GRÜN, M.:
Die Bedeutung der RES-Funktion für die Pathogenese von Lebererkrankungen
Habilitationsschrift, Würzburg

16. GRÜN, M., BRUNSWIG, D., MERSCH-BAUMERT, K., CONRADT, M., HÜRDER, M.H., LAUN, A., LIEHR, H., KRAUSS, H., RICHTER, E.:
Gerinnungsstörungen bei der Galaktosamin-Hepatitis der Ratte
Acta Hepato-Gastroenterologica 19, (1972) 103

17. GRÜN, M., LIEHR, H., RASENACK, U.:
Die Bedeutung intestinaler Endotoxine für die Entstehung des toxischen Leberschadens nach Galaktosamin
82. Tag. Dtsch. Ges. Inn. Med. 301 (1976)

18. GRÜN, M., LIEHR, H., RASENACK, U.:
Significance of endotoxemia in experimental galactosamin-hepatitis in rats
Acta Hepato-Gastroenterologica 24, (1977) 64

19. HABERSANG, S., KOZLIK, V., LEUSCHNER, F., von SCHLICHTEGROLL, A.:
Die Wirkung von D-Penicillamin am Galactosamin-Hepatitis-Modell der Ratte
Drug Research 23, (1973) 56

20. HALKIN, H., MEFFIN, P., MELMON, K.L., ROWLAND, M.:
Influence of congestive heart failure on blood levels of lidocaine and its active monodeethylated metabolite
Clin.Pharmacol.Ther. 17, (1975) 669

21. HEUSLER, H., RICHTER, E.:
(in Vorbereitung)

22. HOLLUNGER, G.:
On the metabolism of lidocaine.II.The biotransformation of lidocaine
Acta pharmacol. et toxicol. 17, (1960) 365

23. HONEIDA, M., JACKSON, L., ROBERTS, C.J.C.:
Decreased first pass metabolism of labetalol in chronic liver disease
Brit. Med. J. 2, (1978) 1048

24. KATZ, J.:
The distribution of ^{14}C-labelled lidocaine injected intravenously in the rat
Anesthesiology 2, (1968) 249

25. KATZ, J., GERSHWIN, M.E., HOOD, N.L.:
The distribution of ^{14}C-labelled lidocaine in the rat using whole-body autoradiography
Arch. int. Pharmacodyn. 2, (1968) 175

26. KEENAGHAN, J.B., BOYES, R.N.:
The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea, pigs, dogs and man
J. pharm. exp. ther. 2, (1972) 454

27. KEIDING, S.:
Hepatic elimination kinetics: The influence of hepatic blood flow on clearance determinations
Scand. J. clin. Lab. Invest. 36, (1976) 113

28. KEPPLER, D., DECKER, K.:
Untersuchungen zum Mechanismus der Galaktosamin-Hepatitis: Hemmung der UDP-Glucose-Pyrophosphorylase durch Galaktosamin-1-phosphat
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 350, (1969) 8

29. KEPPLER, D., DECKER, K.:
Wirkungsmechanismus von D-Galaktosamin in der Leber
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, (1971) 1181

30. KEPPLER, D., LESCH, R., REUTTER, W., DECKER, K.:
Experimental hepatitis induced by D-galactosamine
Exp. Mol. Path. 9, (1968) 279

31. KEPPLER, D., REUTTER, W., LESCH, R., DECKER, K.:
Untersuchungen zum Mechanismus der Galaktosamin-induzierten Hepatitis
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, (1969) 361

32. KOFF, R.S., GORDON, G., SABESIN, S.M.:
D-galactosamine-hepatitis.I. Hepatocellular injury and fatty liver following a single dose
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137, (1971) 696

33. KONISHI, Y., SHINOZUKA, H., FARBER, J.L.:
The inhibition of rat liver nuclear ribonucleic acid synthesis by galactosamine and its reversal by uridine
Lab. Invest. 6, (1974) 751

34. KORNHAUSER, D.M., WOOD, A.J.J., VESTAL, R.E., WILKINSON, G.R., BRANCH, R.A., SHAND, D.G.:
Biological determinants of propanolol disposition in man
Clin. Pharmacol. Ther. 23, (1978) 165

35. KRAUSE, W., HEY, D., LEINWEBER, B.:
Die Hämostase im Verlauf der Galaktosaminhepatitis
Klin. Wschr. 50, (1972) 386

36. LESCH, R., DEUS, B., REUTTER, W.:
The appearance of D-galactosamine-induced hepatitis and generalized edema in adrenalectomized rats
Beitr. Path. 156, (1975) 32

37. LESCH, R., REUTTER, W., KEPPLER, D., DECKER, K.:
Das morphologische Bild der Galaktosaminschädigung der Rattenleber
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, (1969) 356

38. LEVY, R.H., SMITH, G.H.:
Dosage regimens of antiarrhythmics
Amer. J. Hosp. Pharm. 30, (1973) 398

39. LIEHR, H., GRÜN, M., SEELIG, R., REUTTER, W., HEINE, W.D.:
On the pathogenesis of galactosamine hepatitis
Virch. Arch. B. Cell. Path. 26, (1978) 331

40. LIEHR, H., GRÜN, M., THIEL, H.:
Die Durchblutung der pathologisch veränderten Leber
Anaesthesiol. Informationen 1,(1977) 11

41. MC MAHON, F.G., WOODS, L.A.:
Further studies on the metabolism of lidocaine in the dog
J. Pharmacol. Exp. Ther. 103,(1951) 354

42. MEDLINE, A., SCHAFFNER, F., POPPER, H.:
Ultrastructural features in galactosamine-induced hepatitis
Exp. Mol. Path. 12, (1970) 201

43. MESZAROS, K., ANTONI, F., MANOL, J., HRABAK, A., GARZO, T.:
Effects of D-galactosamine on nucleotide metabolism and on microsomal membranes in mouse liver
Febs. Letters 2, (1974) 141

44. MEYER-BURG, J., HIRNER, A.:
Elektronenoptische Untersuchungen zur Galaktosamin-Schädigung der Rattenleber
Klin. Wschr. 49, (1971) 1240

45. NARANG, P.K., CROUTHAMEL, W.G., CARLINER, N.H., FISCHER, M.L.:
Lidocaine and its active metabolites
Clin. Pharmacol. Ther. 24, (1978) 654

46. NATION, R.L., TRIGGS, E.J., SELIG, M.:
Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects
Br. J. Clin. Pharmacol. 4, (1977) 439

47. NEAL, E.A., MEFFIN, P.J., GREGORY, P.B., BLASCHKE, T.F.:
Enhanced bioavailability and decreased clearance of analgesics in patients with liver cirrhosis
Gastroenterology 77, (1979) 96

48. NYBERG, G., KARLE, B., HEDLUND, J., GRUNDIN, R., von BAHR, C.:
Extraction and metabolism of lidocaine in rat liver
Acta pharmacol. et toxicol. 40, (1977) 337

49. OHNHAUS, E., LOCKER, J.T.:
Liver blood flow and blood volume following chronic phenobarbitone administration
Europ. J. Pharm. 31, (1975) 161

50. PANG, S., ROWLAND, M.:
Hepatic clearance of drugs I - III
J. Pharmacokin. Biopharm. 5, (1977) 625

51. PENTIKAINEN, P.J., NEIVONEN, P.J., TARPILA, S., SYVALAHTI, E.:
Effect of cirrhosis of the liver on the pharmacokinetics of chlormethiazole
Brit. Med. J. 2, (1978) 861

52. PETZOLD, H., NEUPERT, A.:
Enzymhistochemische Befunde an der Rattenleber nach Galaktosaminschädigung und Cholinorotat
Zschr. Inn. Med. 24, (1972) 1087

53. PICKERING, R.W.:
The effect of fasting on galactosamine-induced hepatitis in experimental animals
Drug Research 10, (1977) 1992

54. PLATT, D., LEINWEBER, B., REBSCHER, R.:
Lichtmikroskopische Veränderungen der Galaktosamin-geschädigten Rattenleber und ihre Beeinflussung durch Orotat - in Abhängigkeit vom Alter der Tiere -
Zeitschr. f. Gerontologie 2, (1973) 125

55. REUTTER, W., BACHMANN, W.:
Galaktosamin-Hepatitis: Schädigung der Plasmamembran der Leberzelle nach Gabe von D-Galaktosamin
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, (1971) 1177

56. REUTTER, W., LESCH, R., KEPPLER, D., DECKER, K.:
Galaktosamin-Hepatitis
Die Naturwissenschaften Springer Verlag
10, (1968) 497

57. RICE, J.C., LEIBERMAN, D.P., MATHIE, R.T., RYAN, C.J., HARPER, A.M., BLUMGART, L.H.:
Liver tissue blood flow measured by ^{85}KR clearance in the anesthesized rat before and after partial hepatectomy
Br. J. exp. Path. 58, (1977) 243

58. RICE, J.C., RYAN, C.J., LEIBERMAN, D.P., MATHIE, R.T., MC GHEE, E., HARPER, A.M., BLUMGART, L.H.:
Measurement of liver blood flow in the rat using an ^{85}Krypton clearance technique
Br. J. exp. Path. 58, (1977) 236

59. RICHTER, E., GALLENKAMP, H., KELLER, B., BRACHTEL, D., ZILLY, W., BREIMER, D.D.:
Metabolismus von Hexobarbital bei Hepatitis und Cirrhose
Z. Gastroent. 15, (1977) 381

60. RICHTER, E., GRÜN, M., LAUN, A., STARGART, M., LEINWEBER, B., KÜHN, H.A.:
Klinisch-chemische, biochemische und histologische Untersuchungen bei der Galaktosaminhepatitis der Ratte
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, (1970)

61. ROWLAND, M., THOMSON, P.D., GUICHARD, A., MELMON, K.L.:
Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects
Annals New York Academy of Sciences 383

62. RYAN, C.J., GUEST, J., HARPER, A.M., BLUMGART, L.H.:
Liver blood flow measurements in the portocavally transposed rat before and after partial hepatectomy
Br. J. exp. Path. 59, (1978) 111

63. SACHS, L.:
Angewandte Statistik,
Statistische Methoden und ihre Anwendungen
Springer Verlag 1978

64. SMITH, E.R., DUCE, B.R.:
The acute anti-arrhythmic and toxic effects in mice and dogs of 2-ethylamino-2,6-acetoxylidine (C-86) a metabolite of lidocaine
J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, (1971) 580

65. SMITH, E.R., DUCE, B.R., BOYLES, R.N.:
Antiarrhythmic effects in dogs of lidocaine administered orally and intravenously
Am. Heart J. 83, (1972) 365

66. SUNG, C.Y., TRUANT, A.P.:
Physiological disposition of lidocaine and its comparison in some respects with procaine
J. Pharmacol. Exp. Ther. 112, (1954) 432

L E B E N S L A U F

Am 13. April 1955 wurde ich, Berthold Max Lutz, als erster Sohn des Werkmeisters Martin Lutz und seiner Ehefrau Alma, geb. Stadtmüller, zu Aschaffenburg geboren. Ich bekenne mich zum römisch-katholischen Glauben.

Nach 4 Grundschuljahren in der Grünewaldschule zu Aschaffenburg von 1961 bis 1965 trat ich in das Kronberg-Gymnasium Aschaffenburg über, an welchem ich nach 9 Schuljahren im Mai 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Vom 1. Juli 1974 bis 30. September 1975 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr in Donauwörth und später in Ulm ab. Zum Wintersemester 1975/1976 immatrikulierte ich mich an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg für das Studium der Zahnmedizin. Im Oktober 1976 bestand ich das Vorphysikum, legte im April 1978 die zahnärztliche Vorprüfung ab und bestand am 29. Januar 1981 das zahnmedizinische Staatsexamen.

Am 9. Februar 1981 wurde mir die Bestallung als Zahnarzt erteilt.

Ab 1. März 1981 werde ich als Assistenzzahnarzt in Aschaffenburg tätig sein.

Würzburg, den 20. Februar 1981

Lutz Berthold

Druckerei A. Staudenraus Würzburg